



(19)

## CH PATENTSCHRIFT

A5

(11)

585 222

N

(21) Gesuchsnummer: 2082/73

(61) Zusatz zu:

(62) Teilgesuch von:

(22) Anmeldungsdatum: 14. 2. 1973, 18 h

(33) (32) (31) Priorität:

Patent erteilt: 15. 1. 1977

(45) Patentschrift veröffentlicht: 28. 2. 1977

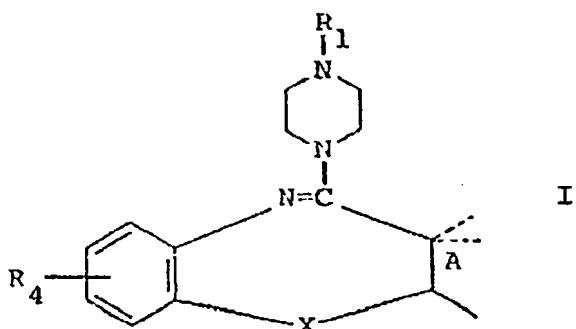
(54) Titel: Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Verbindungen

(73) Inhaber: Wander AG, Bern

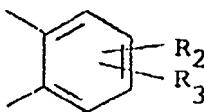
(74) Vertreter: Sandoz AG, Basel

(72) Erfinder: Josef Schneider, Mimusio

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Verbindungen der Formel I,

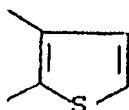


worin  $R_1$  Wasserstoff, Alkoxyalkyl mit zusammen höchstens 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl oder Hydroxyalkyl mit jeweils höchstens 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Hydroxyalkylgruppe gegebenenfalls zusätzlich noch acyliert sein kann,  $R_4$  für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Alkylothio, wobei die Alkylgruppen jeweils 1–4 Kohlenstoffatome besitzen, für Halogen oder Trifluormethyl steht und  $A$  die Strukturen



Z1

oder



Z2

bedeutet, wobei

- a) falls  $A$  für Z1 steht,  $X$  eine  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$  oder  $-N-$  Alkyl-Gruppe

bedeutet, wobei Alkyl 1–3 Kohlenstoffatome besitzt,  $R_2$  für Wasserstoff, Alkyl, Dialkylaminosulfonyl, Alkylsulfonyl, wobei die Alkylgruppen jeweils 1–4 Kohlenstoffatome besitzen, Alkoxy oder Alkylothio mit jeweils 1–4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Trifluormethylsulfonyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Acetyl, Cyano oder Trifluormethyl und  $R_3$  für Wasserstoff, Halogen oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen stehen, bzw.

b) falls  $A$  Z2 bedeutet,  $X$  für eine  $-CH_2-$  oder eine  $-S-$  Gruppe steht, mit der Massgabe, dass, falls  $R_1$  für Wasserstoff, Alkyl mit 1–3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyalkyl mit zusammen höchstens 6 Kohlenstoffatomen steht und  $A$  Z1 bedeutet,

c)  $R_4$  nicht für Wasserstoff oder Halogen in Stellung 8 steht, falls  $X$  eine  $-NH-$  oder  $-N-CH_3$ -Gruppe

und  $R_2$  und  $R_3$  Wasserstoff bedeuten, oder

d)  $R_4$  nicht für Wasserstoff, Alkyl, Dialkylaminosulfonyl, Alkylsulfonyl, wobei die Alkylgruppen jeweils 1–4 Kohlenstoffatome besitzen, Alkoxy mit 1–3 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Trifluormethylsulfonyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Acetyl oder Trifluormethyl in Stellung 2 steht, falls  $R_3$  Wasserstoff und  $X$  eine  $-O-$  oder  $-S-$  Gruppe bedeuten, bzw. in Stellung 8 steht, falls  $R_3$  Wasserstoff und  $X$  eine  $-CH_2-$  Gruppe bedeuten und  $R_4$  jeweils für Wasserstoff steht, bzw. mit der Massgabe, dass

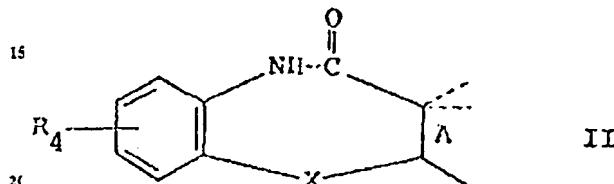
e) falls  $R_1$  für Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen steht und  $A$  Z2 bedeutet,  $R_4$  nicht für Wasserstoff oder Halogen in Stellung 7 steht, falls  $X$  für eine  $-CH_2-$  oder  $-S-$  Gruppe steht,

und ihrer Säureadditionsalze.

In den Substituenten  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  bedeutet Halogen vorzugsweise Chlor oder Brom, insbesondere Chlor. Falls die Hydroxyalkylgruppe des Substituenten  $R_1$  acyliert ist, so besitzt die Acylgruppe vorzugsweise höchstens 18 Kohlenstoffatome, insbesondere höchstens 10 Kohlenstoffatome. Die Acylgruppe ist vorzugsweise aliphatisch und kann gesättigt oder ungesättigt sein.

Der in den Text aufgenommene Disclaimer soll die Verbindungen des Patents Nr. 569 730 ausschliessen.

Erfindungsgemäß gelangt man zu Verbindungen der Formel I, indem man Verbindungen der Formel II,



worin  $X$ ,  $A$  und  $R_4$  obige Bedeutung besitzen, mit einem Metall-amin-komplex, bestehend aus einem Metall der Gruppe IVb des periodischen Systems oder Vanadium und einer Verbindung der Formel III,



worin  $R_1$  obige Bedeutung besitzt, umsetzt.

Eine vorzugsweise Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, dass man Verbindungen der Formel II mit dem Metall-amin-komplex in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umsetzt. Als säurebindendes Mittel kann ein tertüires Amin, wie beispielsweise Triäthylamin, Pyridin, Dimethylanilin oder auch ein Überschuss einer Verbindung der Formel III verwendet werden. Der Anteil der säurebindenden Aminoverbindung bezogen auf (1 Mol) Metall-amin-komplex soll mindestens 1 Mol (äquiv. Menge), vorzugsweise jedoch 2 Mol (doppelt äquiv. Menge), betragen.

Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem aromatischen Lösungsmittel, wie Toluol, einem halogenierten aromatischen Lösungsmittel, wie Chlorbenzol, einem halogenierten aliphatischen Lösungsmittel, wie Dichloräthan, oder einem Äther, wie Anisol, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur soll hierbei zwischen Raumtemperatur und 150°C, vorzugsweise zwischen 50 und 120°C betragen.

Den für die erfindungsgemäße Umsetzung verwendeten Metall-amin-komplex erhält man durch Umsetzung eines Halogenids, vorzugsweise des Tetrachlorids oder Tetraiodids eines Metalls der Gruppe IVb des periodischen Systems oder Vanadium mit einer Verbindung der Formel III, zweckmässigerweise in einem Molverhältnis von 1:4. Die Umsetzung erfolgt zweckmässigerweise in dem später für die Hauptreaktion verwendeten Lösungsmittel. Hierbei wird das Metallhalogenid in Form seines löslichen (mono- oder Di-) Ätherates eingesetzt, vorzugsweise des Anisol-Diätherates.

Von den in der Gruppe IVb des periodischen Systems zusammengefassten Metallen Titan, Zirkonium und Hafnium verwendet man vorzugsweise Titan und Zirkonium und insbesondere Titan für die Durchführung der vorliegenden Erfindung.

Nach beendeter Umsetzung werden die im Reaktionsgemisch befindlichen, weitgehend unlöslichen Metallverbindun-

gen durch Zusatz eines Alkohols, beispielsweise Isopropanol, in eine lösliche Form übergeführt und danach durch Zusatz von wässrigem Ammoniak ausgefällt. Aus dem so von Metallverbindungen befreiten Reaktionsgemisch werden die erfundungsgemäß erhaltenen Verbindungen der Formel I auf an sich bekannte Weise nach Einengung des Reaktionsgemisches durch Auskristallisation isoliert und danach auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch Umkristallisation aus Isopropanol, gereinigt.

Bei der Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> für eine Hydroxyalkylgruppe steht, kann das Reaktionsprodukt gallertartig ausfallen, da die Hydroxyalkylgruppe ebenfalls mit dem Metallhalogenid unter Esterbildung reagiert. Um das Auftreten einer zu starken Gallerie, die den Reaktionsablauf stören könnte, zu verhindern, ist es zweckmäßig, in Anwesenheit grösserer Mengen von Lösungsmitteln, beispielsweise Chlorbenzol oder Anisol, unter Zusatz eines Überschusses (10–20facher molarer Überschuss) von tert.-Amin, beispielsweise Triäthylamin, zu arbeiten.

Die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I können in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden und umgekehrt. Geeignete Salze sind die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Fumarate, Maleinate, p-Toluolsulfonate, usw.

Die im obigen Verfahren als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel II sind zum grössten Teil bekannt, bzw. können aus bekannten Ausgangsverbindungen auf an sich bekannte Weise hergestellt werden. Die Herstellung der noch nicht bekannten Verbindungen der Formel II wird in den Beispielen beschrieben, bzw. kann unter Hinzuziehung dieser Beispiele erfolgen. Die Verbindungen der Formel III sind im allgemeinen auch bereits bekannt und können aus bekannten Ausgangsverbindungen auf an sich bekannte Weise hergestellt werden. Zu Verbindungen der Formel III, worin R<sub>1</sub> für eine acyierte Hydroxyalkylgruppe steht, kann man beispielsweise gelangen, indem man N-Benzylpiperazin mit einem Halogenalkohol umsetzt, die Hydroxygruppe mit Hilfe eines reaktiven Säurederivates, beispielsweise des Halogenids, insbesondere Chlorids einer entsprechenden Säure verestert und danach die Benzylgruppe hydrogenolytisch entfernt.

Die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I sind zum grössten Teil bereits bekannt und können in der für diese Verbindungen bekannten Weise therapeutisch verwendet werden. Beispielsweise ist die Verbindung 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]-thiazepin, unter dem Namen Clothiapin (Entumin), als äusserst wirksames Antipsychotikum bekannt. Die bisher nicht bekannten Verbindungen der Formel I, insbesondere die 10H-Thieno[3,2-c][1]benzazepine können als Antipsychotika, Sedativa, Schlafmittel und Muskelrelaxans verwendet werden.

In der allgemeinen Formel I steht, sofern A Z<sub>1</sub> bedeutet, der Substituent R<sub>2</sub> vorzugsweise in Stellung 2 oder 3, der Substituent R<sub>3</sub> vorzugsweise in Stellung 4 und, sofern A Z<sub>1</sub> und Z<sub>2</sub> bedeutet, der Substituent R<sub>4</sub> vorzugsweise in Stellung 7 oder 8.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Grad-Celsius angegeben, Raumtemperatur bedeutet eine Temperatur zwischen 20 und 30°C, falls nicht anders angegeben.

#### *Beispiel 1*

##### 8-Chlor-11-(1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin

In einem mit Tropfrichter, Rückflussküller und Thermometer versehenen 2,5 Liter Sulfierkolben werden 840 ml Toluol, 90 ml Anisol und 79,2 g Titanetrachlorid bei Raumtemperatur eingetragen, wobei sich eine dunkelbraune klare Lösung bildet. Hierzu fügt man unter Aussenkühlung durch

Wasser eine Mischung von 140 g Piperazin und 100 ml Toluol zu, wobei die Temperatur auf 50–55° steigt und der Aminkomplex in feinverteilter Form eine beige bis dunkelbraun gefärbte Suspension bildet. Danach werden 102 g 8-Chlor-4,5-dihydro-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin-4-on und 60 g Piperazin zugesetzt und das Reaktionsgemisch während 3 Stunden unter Rühren zum Sieden (110–112°) erhitzt. Danach kühl man auf 60–70° ab, fügt 125 ml Isopropanol zu, wobei während der Reaktion gebildete unlösliche Titanverbindungen

wieder in Lösung gehen. Nach Zusatz von 8 g Kieselgur und anschliessend 115 ml konz. Ammoniak (ca. 27%) wird unter Röhren auf ca. 30° abgekühlt und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Der Filterrückstand wird mit 2–3 Portionen von je 330 ml Toluol gewaschen. Anschliessend wird das Filtrat gegen Wasser verteilt und die organische Phase mit verdünnter, ca. 10%iger Salzsäure extrahiert. Die Base wird durch Eintropfen des salzsauren Extraktes in einen Überschuss von verdünntem Ammoniak ausgefällt. Danach wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers und Umkristallisation aus Aceton/Wasser in Gegenwart von Kohle erhält man das 8-Chlor-11-(1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 80–100°.

Unter Verwendung des im obigen Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens sowie entsprechender Ausgangsverbindungen gelangt man in analoger Weise zu folgenden Verbindungen:

- 8-Chlor-4-(4-(2-acetoxyäthyl)-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 185–189°  
(aus Äther/Petroläther)
- 8-Chlor-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 193–195° (aus Aceton/Petroläther)
- 2-Methylthio-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 198–210° (Maleinat)
- 7-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 180–181°  
(aus Aceton/Petroläther)
- 7-Chlor-4-(4-β-hydroxyäthyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 192–194° (aus Äthylacetat)
- 8-Chlor-4-(4-β-hydroxyäthyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 202–203°  
(aus Äthylacetat)
- 2-Trifluormethylsulfonyl-11-[4-(β-pentanoyloxyäthyl)-1-piperazinyl]-dibenz[b,f][1,4]oxazepin, dessen Oxalat bei 213–216° schmilzt.
- 2-Trifluormethylsulfonyl-11-(4-β-hydroxyäthyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 121–123°  
(aus Äther/Petroläther)
- 2-Trifluormethylsulfonyl-11-(4-β-hydroxypropyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 132–134°  
(aus Äther/Petroläther)
- 2-Trifluormethylthio-11-(4-β-hydroxyäthyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 121–123°  
(aus Petroläther).
- 2-Trifluormethylsulfonyl-11-(4-β-oleyloxyäthyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin (Öl mit R<sub>f</sub>-Wert = 0,88 unter Verwendung von Chloroform/Cyclohexan-Diäthylamin [5:4:1] als Flüssmittel und Dragendorff-Reagenz als Nachweis).
- 1,4-Dimethyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 143–144°  
(aus Äther/Petroläther),
- 3,4-Dimethyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 167–169°  
(aus Aceton-Petroläther),
- 2,8-Dichlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-

dibenz-[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 130–131° (aus Aceton/Petroläther),  
 4,8-Dichlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 134–135° (aus Aceton/Petroläther),  
 4-Methyl-8-chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 150–151° (aus Äther/Petroläther),  
 4-Methyl-7-chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 167–168° (aus Aceton/Petroläther),  
 2,4-Dichlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 135–138° (aus Aceton/Petroläther),

Das als Ausgangsverbindung verwendete 8-Chlor-4,5-dihydro-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin-4-on kann wie folgt hergestellt werden:

6 g N-p-Toluolsulfonyl-5-chlor-antranilsäure werden mit 10 ml Thionylchlorid während 1½ Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Einengen im Vakuum zur Trockne wird der Rückstand aus Methylchlorid/Petroläther umkristallisiert. Das erhaltene N-p-Toluolsulfonyl-5-chlor-antranilsäurechlorid schmilzt bei 134–136°.

Zu einem Gemisch von 7 g feinverpulverteinem N-p-Toluolsulfonyl-5-chlor-antranilsäurechlorid und 3,4 g Thiophen in 25 ml Schwefelkohlenstoff wird bei Siedetemperatur unter Rückfluss eine Lösung von 6 g Stannichlorid in 10 ml Schwefelkohlenstoff langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Eiswasser und Salzsäure behandelt und gegen Essigester ausgeschüttet. Der Essigester-Extrakt wird mit einer 2N Salzsäure, Wasser und einer gesättigten wässrigen Kaliumbicarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Eindampfrückstand wird zwischen Äther und einer 1N wässrigen Natriumhydroxidlösung verteilt. Die wässrig-alkalische Lösung wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Der Nutschenrückstand wird mit Wasser gewaschen und aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Das 2-(2-p-Toluolsulfonamido-5-chlor-phenyl)-thionen schmilzt bei 164–167°.

8,4 g 2-(2-p-Toluolsulfonamido-5-chlor-phenyl)-thionen werden mit 100 ml konzentrierter Schwefelsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen und das erhaltene Gemisch unter Kühlung mit konzentrierter wässriger Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt. Hierbei entsteht ein Niederschlag, der in Äther aufgenommen wird. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein Rückstand erhalten wird. Nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther in Gegenwart von Kohle und Aluminiumoxid schmilzt das 2-(2-Amino-5-chlor-phenyl)-thionen bei 97–98°.

15,5 g 2-(2-Amino-5-chlor-phenyl)-thionen, 23,8 g festes Kaliumhydroxid und 19,6 g Hydrazinhydrat werden in 180 ml Diäthylenglykol während 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Eiswasser extrahiert man mit Äther. Die Ätherphase wird dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält als Öl das 2-(2-Amino-5-chlor-phenyl)-thionen vom Kp. 150–157°/0,1 Torr.

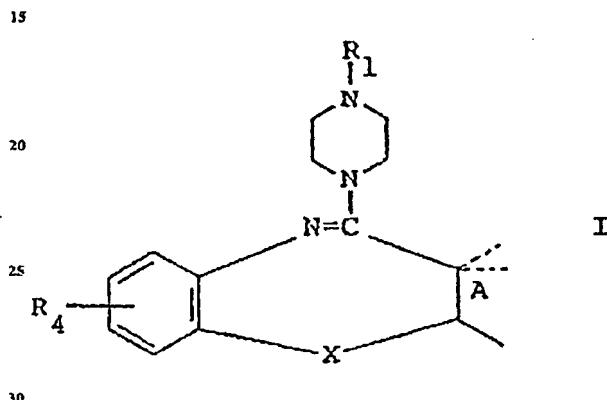
Zu einer Lösung von 11 g 2-(2-Amino-5-chlor-phenyl)-thionen in 60 ml Toluol werden bei –3° unter Röhren 46 ml einer 26%igen Lösung von Phosgen in Toluol zuge- tropft. Anschliessend lässt man das Reaktionsgemisch unter Einleiten eines Phosgen-Stromes auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt anschliessend noch während einer halben

Stunde unter Rückfluss zum Sieden. Nach Vertreiben von überschüssigem Phosgen durch einen Stickstoffstrom wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der Rückstand destilliert. Man erhält 2-(2-Isocyanato-5-chlor-benzyl)-thiophen s vom Kp. 137–139°/0,1 Torr.

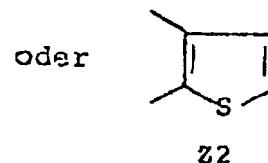
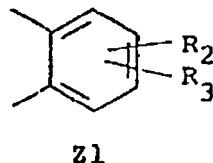
Durch Ringschluss von 2-(2-Isocyanato-5-chlor-benzyl)-thiophen unter Verwendung des im Anschluss an das Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens gelangt man zum 8-Chlor-4,5-dihydro-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin-4-on vom Smp. 280–281° (nach Umkristallisation von Dioxan/Aceton).

### PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Verbindungen der Formel I,



worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, Alkoxyalkyl mit zusammen höchstens 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl oder Hydroxyalkyl mit jeweils höchstens 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Hydroxyalkylgruppe gegebenenfalls zusätzlich noch acyliert sein kann,  
 35 R<sub>4</sub> für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Alkylthio, wobei die Alkylgruppen jeweils 1–4 Kohlenstoffatome besitzen, für Halogen oder Trifluormethyl steht und A die Strukturen



bedeutet, wobei

a) falls A für Z1 steht, X eine –CH<sub>2</sub>–, –O–, –S–, –NH– oder –N–Alkyl-Gruppe

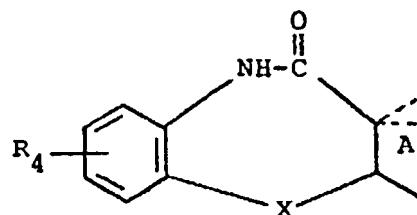
bedeutet, wobei Alkyl 1–3 Kohlenstoffatome besitzt, R<sub>2</sub> für Wasserstoff, Alkyl, Dialkylaminosulfonyl, Alkylsulfonyl, wobei die Alkylgruppen jeweils 1–4 Kohlenstoffatome besitzen, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils 1–4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Trifluormethylsulfonyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Acetyl, Cyano oder Trifluormethyl und R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Halogen oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen stehen, bzw.

b) falls A Z2 bedeutet, X für eine –CH<sub>2</sub>– oder eine –S– Gruppe steht, mit der Massgabe, dass, falls R<sub>1</sub> für Wasserstoff, Alkyl mit 1–3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyalkyl mit zusammen höchstens 6 Kohlenstoffatomen steht und A Z1 bedeutet,

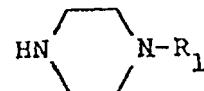
c) R<sub>4</sub> nicht für Wasserstoff oder Halogen in Stellung 8 steht, falls X eine –NH– oder –N–CH<sub>3</sub>-Gruppe und R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> Wasserstoff bedeuten, oder

d) R<sub>2</sub> nicht für Wasserstoff, Alkyl, Dialkylaminosulfonyl, Alkylsulfonyl, wobei die Alkylgruppen jeweils 1-4 Kohlenstoffatome besitzen, Alkoxy mit 1-3 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Trifluormethylsulfonyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Acetyl oder Trifluormethyl in Stellung 2 steht, falls R<sub>3</sub> Wasserstoff und X eine -O- oder -S-Gruppe bedeuten, bzw. in Stellung 8 steht, falls R<sub>3</sub> Wasserstoff und X eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe bedeuten und R<sub>4</sub> jeweils für Wasserstoff steht,  
bzw. mit der Massgabe, dass

e) falls R<sub>1</sub> für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht und A Z2 bedeutet, R<sub>4</sub> nicht für Wasserstoff oder Halogen in Stellung 7 steht, falls X für eine -CH<sub>2</sub>- oder -S-Gruppe steht, und ihre Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II,



worin X, A und R<sub>4</sub> obige Bedeutung besitzen, mit einem Metall-amin-komplex, bestehend aus einem Metall der Gruppe IVb des periodischen Systems oder Vanadium und einer Verbindung der Formel III,



worin R<sub>1</sub> obige Bedeutung besitzt, umsetzt.

15

20

*Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:*

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes maßgebend ist.